

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.  
8. Jg., S. 483—487, September 1970

## Fettsäuremuster der Rattenleber bei Verfütterung gerad- oder ungeradzahlig mittelkettiger Triglyceride und verschiedener Linolsäuremengen

Von P. N. SENG<sup>1)</sup> und J. BERNÁSEK

*Klinisch-Chemische Abteilung (Prof. Dr. K. D. Voigt) der II. Medizinischen Universitätsklinik  
Hamburg-Eppendorf und Physiologisch-Chemisches Institut (Prof. Dr. H. Hilz) der Universität Hamburg*

(Eingegangen am 24. April 1970)

Es wurden gaschromatographische Analysen der Lebergesamtfettsäuren von 6 Gruppen zu 9 bzw. 10 männlichen Ratten durchgeführt. Alle Tiere erhielten von der 4. Lebenswoche an für 8 Wochen eine fettfreie Grunddiät mit Zusatz von 10 Gewichtsprozent eines mittelkettigen Triglycerids. Drei der Gruppen erhielten 10% Tripelargonin von der 5. bis zur 12. Lebenswoche, die übrigen drei Gruppen bekamen von der 5. bis zur 8. Lebenswoche ein gemischtes mittelkettiges Triglycerid, dessen Fettsäuren sich etwa je zur Hälfte aus Capryl-(C<sub>8</sub>:0) und Caprinsäure(C<sub>10</sub>:0) zusammensetzten. Ein reines Tricaprylin erhielten diese letzten 3 Gruppen von der 9. bis zur 12. Lebenswoche. Darüberhinaus erhielten je eine Gruppe mit dem ungeradzahligem und eine Gruppe mit dem geradzahligem mittelkettigen Triglycerid 1 Gew% Linolsäure, je eine weitere 0,2% Linolsäure, die jeweils 3. Gruppe erhielt keine Linolsäure. Unterschiede in der Zusammensetzung der Leberfettsäuren der mit gerad- oder ungeradzahligem mittelkettigem Triglyceriden ernährten Ratten wurden statistisch signifikant gefunden für die Anteile von C<sub>15:0</sub> und C<sub>16:0</sub>, ferner für C<sub>16:1</sub>, C<sub>18:2</sub>, C<sub>18:3</sub>, C<sub>20:3n-9</sub>, woraus Einflüsse der verschiedenen mittelkettigen Triglycerid-Präparate auf den Stoffwechsel u. a. der essentiellen Fettsäuren abzulesen sind.

### *The fatty acids of rat liver after diets of even or odd numbered medium chain triglycerides and varying amounts of linoleic acid*

The total liver fatty acids of six groups of 9 or 10 male rats were analysed by gas chromatography. Starting at the fourth week of life, each animal received a fat-free basic diet with the addition of 10% by weight of a medium chain triglyceride preparation for the following 8 weeks. Three of the groups received 10% tripelargonin from age 5 until 12 weeks; of these three groups, one received an additional 1% linoleic acid, the second 0,2% linoleic acid and the third received no linoleic acid. The remaining three groups received a mixed medium chain triglyceride, containing about one half each of caprylic (C<sub>8</sub>:0) and capric acid (C<sub>10</sub>:0), from age 5 until 8 weeks. These latter three groups received pure tricaprylin from age 9 until 12 weeks and they also differed in the addition of linoleic acid, i. e., 1%, 0,2% or none, respectively.

The composition of the liver fatty acids from rats receiving even or odd numbered medium chain triglyceride showed statistically significant differences for C<sub>15:0</sub> and C<sub>16:0</sub> and also for C<sub>16:1</sub>, C<sub>18:2</sub>, C<sub>18:3</sub>, C<sub>20:3n-9</sub>; this indicates that the different medium chain triglyceride preparations affect the metabolism of the fatty acids, including the essential fatty acids.

Da in den letzten Jahren geradzahlige mittelkettige Triglyceride<sup>2)</sup> in steigendem Maße diätetische Verwendung finden (1—3) und auch die Verwendung ungeradzahlig mittelkettiger Triglyceride aus guten Gründen in Erwägung gezogen werden kann (geringere Ketogenese!), erschien es uns interessant, die Auswirkungen ihrer Verabreichung auf die Organfettsäuren, etwa der Leber, vergleichend zu studieren.

### Material und Methoden

Für Herstellung und Analyse des Tricaprylin und Tripelargonin danken wir den Herren Dipl. Chem. H. E. Rost und Dr. A. K. SEN GUPTA (Unilever Forschungslaboratorium Hamburg). Das geradzahlige gemischte mittelkettige Triglycerid stellte mit Analyse dankenswerterweise die Wiss. Abteilung der Margarine-Union Hamburg zur Verfügung (Tab. 1).

Es wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten eines eigenen Inzuchtstammes verwendet. Die Muttertiere erhielten bis zum Tage des Absetzens Altromin R<sup>3)</sup> und Wasser ad libitum. Nach dem Absetzen am 28. Lebenstag erhielten die Versuchstiere die je-

weilige Versuchskost ad libitum. Es wurden 6 verschiedene Diäten an 6 Gruppen zu je 10 bzw. 9 Tieren verfüttert. Alle erhielten die gleiche fettfreie Grunddiät in der Zusammensetzung der Tabelle 2 mit 10 Gew% mittelkettige Triglyceride. Je 3 Gruppen (I, III, V) erhielten geradzahliges oder ungeradzahliges mittelkettiges Triglycerid (Tab. 1) von der 5. bis zur 12. Lebenswoche. Während der letzten 3 Wochen wurde das gemischte geradzahlige mittelkettige Triglycerid ersetzt durch reines Tricaprylin, während als ungeradzahliges mittelkettiges Triglycerid immer reines Tripelargonin zur Verfügung stand. Je eine

Tab. 1  
Zusammensetzung der verfütterten mittelkettigen Triglycerid-Präparate (MCT)  
Glyceride in Flächenprozent nach Gaschromatographie  
Unverseifbares in Gewichtsprozent

Geradzahliges gemischtes mittelkettiges Triglycerid (5.—8. Woche Gruppen I, III, V)		
Triglyceride	8/8/8	23,7
	8/ 8/10	44,8
	8/10/10	23,7
	10/10/10	4,3
Diglyceride	8/ 8/OH	0,7
	8/10/OH	1,4
	10/10/OH	1,4
Unverseifbares		0,3
Tricaprylin (9.—12. Woche Gruppen I, III, V)		
Triglycerid	8/ 8/8	97,8
Diglycerid	8/ 8/OH	1,9
Sonstige Glyceride		0,3
Unverseifbares		0,06
Tripelargonin (5.—12. Woche Gruppen II, IV, VI)		
Triglycerid	9/ 9/9	93,2
Diglycerid	9/ 9/OH	6,3
Sonstige Glyceride		0,5
Unverseifbares		0,18

<sup>1)</sup> Jetzige Adresse: Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Köln, 5 Köln 41, Joseph-Stelzmann-Str. 52.

<sup>2)</sup> Sog. mittelkettige Triglyceride enthalten unverzweigte gesättigte Fettsäuren mit 6—12 C-Atomen in der Kette. Englisch: Medium Chain Triglycerides; abgekürzt MCT.

<sup>3)</sup> Altromin R: Hersteller Altromin GmbH. 491 Lage (Lippe), Postf. 285 Fett- und Fettsäurezusammensetzung des Altromin siehe l. c. (5).

der Gruppen mit gerad- oder ungeradzahligem mittelkettigem Triglycerid bekam 1 Gew % Linolsäure (Gruppen I und II), je eine weitere 0,2% Linolsäure (Gruppen III und IV) und die jeweils letzte Gruppe (V und VI) keine Linolsäure. Entsprechend dem nach unseren Analysen etwa 20proz. Anteil der Nicht-Linolsäure-Bestandteile im verfütterten Linolsäurepräparat<sup>4)</sup>

Tab. 2  
Futteranalyse

A. Zusammensetzung des Diätfutters (Gewichtsprozent)			
Vitamine (einschl. Rohrzucker)			2,0
Mineralien			4,5
Cellulose			5,0
Mittelkettige Triglyceride (gerad- oder ungeradzahlig)			10,0
Casein (Äthanol gewaschen)			22,0
Stärke	56,25; 57,25; oder		57,5
Linolsäure-Präparat	1,25; 0,25; oder		0,0
B. Zusammensetzung der fettlöslichen Vitamine pro 1 kg Futter			
Vitamin D <sub>3</sub>	2000 I. E.	Liponsäure	30 mg
Tocopherol	300 mg	Ubichinon	15 mg
Vitamin A	50 mg	Vitamin K <sub>3</sub>	10 mg
C. Zusammensetzung der wasserlöslichen Vitamine pro 1 kg Futter			
Cholinchlorid	1,5 g	Niacin	0,06 g
DL-Methionin	1,2 g	Ca-Pantothenat	0,08 g
meso-Inositol	1,0 g	Thiaminchlorid	0,06 g
Folsäure	0,03 g	Riboflavin	0,03 g
p-Amino-		Pyridoxin	0,02 g
benzoesäure	0,3 g	Biotin	0,002 g
Orotsäure	0,1 g	Vitamin B <sub>12</sub>	0,0001 g
Ascorbinsäure	0,2 g	Rohrzucker ad	20,0 g
Rutin	0,006		
D. Zusammensetzung von Mineralien und Spurenelementen pro 1 kg Futter			
Ca CO <sub>3</sub>	10,0 g	ZnCO <sub>3</sub>	30,0 mg
Tri-Ca-Phosphat	5,0 g	NaF	3,0 mg
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	9,0	KJ	3,0 mg
NaCl	8,0 g	KBr	0,8 mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	7,0 g	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,3 mg
MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	2,0 g	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	0,3 mg
FeII-Gluconat · 2 H <sub>2</sub> O	3,0 g	CoCl <sub>2</sub> · 6 H <sub>2</sub> O	0,1 mg
MnSO <sub>4</sub> · 4 H <sub>2</sub> O	0,5 g	AlNH <sub>4</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> · 12 H <sub>2</sub> O	1,0 mg
CuSO <sub>4</sub> · 5 H <sub>2</sub> O	0,03 g	Na <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub> · 2 H <sub>2</sub> O	0,2 mg

Tab. 3  
Zusammensetzung des verfütterten Linolsäurepräparates  
Molprozent der freien Fettsäuren nach Gaschromatographie der Methylster (siehe Methoden)  
Unverseifbares und oxydierte Fettsäuren in Gewichtsprozent\*)

C12:0	0,1	C18:0	0,4
14:0	0,1	18:1	13,1
16:0	1,5	18:2	83,8
16:1	0,1	18:3	0,9
Unverseifbares	0,15		
Oxydierte Fettsäuren	1,07		

\*) analysiert vom Unilever Forschungslabor Hamburg

<sup>4)</sup> Linolsäure techn., Best.-Nr. 2—62240, Fa. Carl Roth oHG., 75 Karlsruhe.

(Tab. 3) wurde dieses nach Tabelle 2 dem Futter zugemischt im Austausch gegen Stärke.

Die Aufzucht erfolgte bei 22° Raumtemperatur in Kunststoffkäfigen mit Drahtdeckeln. Die Tiere wurden wöchentlich gewogen.

Am Ende der 12. Lebenswoche wurden die Tiere durch Dekapieren und Ausbluten getötet (ohne daß sie vorher einer Fastenperiode unterworfen wurden). Die Lebern wurden sofort entnommen, ein gewogener Teil von etwa 1—2 g unmittelbar in 4° kaltem Chloroform-Methanol 2:1 (v/v) homogenisiert und extrahiert (4). Die mit 0,1M KCl gewaschenen Extrakte wurden am Rückflußkühler 1 Std. mit methanolischer 2N KOH (5, 6) verseift, das Unverseifbare mit Petroläther ausgeschüttelt, nach Ansäuern der Unterphase mit HCl die Fettsäuren extrahiert und mit wasserfreier methanolischer 3proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 Std. am Rückfluß) zu Methylestern umgesetzt. Die wiederum durch Petrolätherextraktion gewonnenen Fettsäuremethylester wurden gaschromatographisch analysiert, auf einem Gaschromatographen der Fa. Bodenseewerk Perkin-Elmer mit 2 m Edelstahlsäule, inn. Durchm. 2,7 mm, gepackt mit 2,5% EGS auf Chromosorb G (80—100 mesh DMCSAW), isothermal bei 160° Ofen-, 300° Einspritz-Temperatur, unter einem Trägergasstrom von 25 ml/Min. N<sub>2</sub> bei 2,5 kp/cm<sup>2</sup> Druckabfall, mit Flammenionisationsdetektor. Ausgewertet wurden die auf einem Schreiber (Kompensograph L 288 × 288 der Fa. Siemens) registrierten Gaschromatogramme nach Einzeichnen der Basislinie und der Wendetangenten durch Multiplikation der Peakhöhe mit dem Peakbasisabschnitt zwischen den Schnittpunkten der Wendetangenten mit der Basislinie (7). Unter Berücksichtigung von empirisch nach l. c. (5) ermittelten Eichfaktoren wurden die Anteile der einzelnen Komponenten an den Gesamtfettsäuren der Leber in Mol % berechnet. Die Identifizierung erfolgte anhand der „Kohlenstoffzahl“ (8) oder ECL (equivalent chain length) (9) durch Vergleich der Probenpeaks mit Standardsubstanzen (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Unilever Research Laboratories Vlaardingen, Holland). Standards für die Fettsäuremethylester C<sub>22:4n-6</sub> und C<sub>22:5n-6</sub> standen nicht zur Verfügung, so daß deren Identifizierung hypothetisch blieb, selbst unter Verwendung von Vergleichsliteratur (10; 11). Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte im t-Test nach STUDENT (Tab. aus (12)).

## Ergebnisse

In Tabelle 4 finden sich die Mittelwerte ( $\bar{x} \pm s$ ) für die Mol%-Anteile der Einzelfettsäuren an den Gesamtfettsäuren der Leber bei den 6 Diätgruppen, in Tabelle 5 eine Zusammenstellung der P-Werte der Unterschiede nach statistischer Auswertung. Es traten Unterschiede

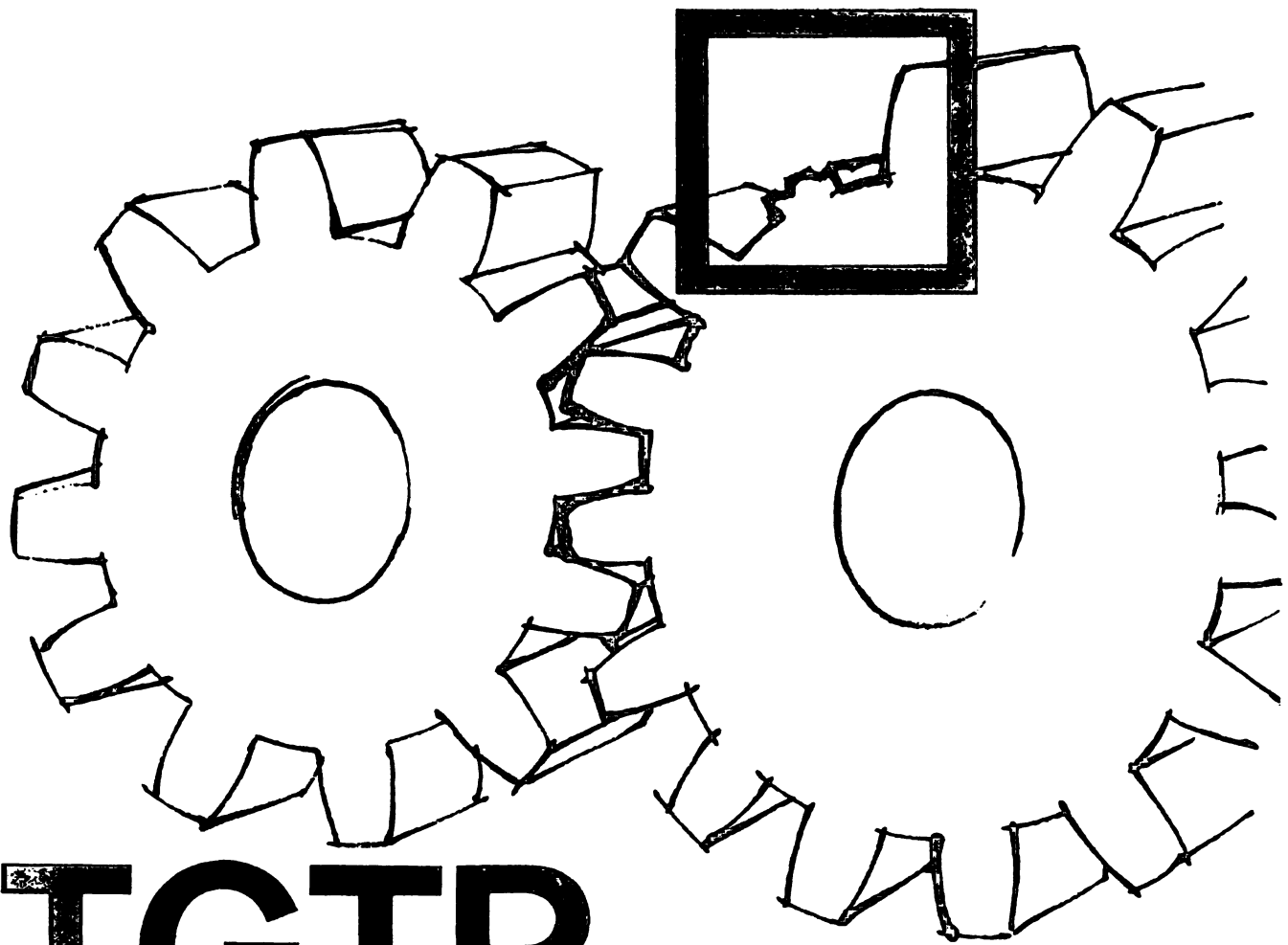
Tab. 4  
Fettsäuren der Leber in Molprozent  
(Mittelwerte  $\pm 1 s$ )

% Linolsäure in der Diät Art des mittelkettigen Triglycerids		geradzahlig	1,0	ungeradzahlig	geradzahlig	0,2	ungeradzahlig	geradzahlig	0,0	ungeradzahlig
Nr. der Gruppe Anzahl Ratten pro Gruppe		I 9		II 9	III 10		IV 10	V 10		VI 10
Fettsäure	ECL									
C14:0		0,72 ± 0,26		0,55 ± 0,28	0,63 ± 0,17		0,58 ± 0,17	0,91 ± 0,11		0,94 ± 0,24
15:0		0,17 ± 0,04		0,38 ± 0,21	0,26 ± 0,16		0,50 ± 0,11	0,21 ± 0,04		0,81 ± 0,20
16:0		23,99 ± 1,78		21,60 ± 1,52	23,59 ± 2,19		21,84 ± 1,17	27,08 ± 3,39		23,23 ± 2,14
16:1	16,5	5,44 ± 1,36		4,30 ± 1,21	8,25 ± 3,27		5,25 ± 1,22	9,66 ± 1,59		7,93 ± 1,83
18:0		13,57 ± 2,56		15,34 ± 1,73	13,16 ± 1,38		14,62 ± 2,14	11,93 ± 1,28		12,34 ± 1,42
18:1	18,5	20,15 ± 2,68		21,73 ± 2,30	26,57 ± 1,84		24,52 ± 2,02	28,46 ± 1,48		25,51 ± 2,53
18:2n-6	19,3	10,83 ± 1,37		6,18 ± 1,73	6,40 ± 2,59		6,79 ± 0,83	4,33 ± 2,07		5,26 ± 1,06
18:3	20,6	0,35 ± 0,09		0,50 ± 0,19	0,38 ± 0,15		0,62 ± 0,07	0,53 ± 0,19		0,77 ± 0,16
20:3n-9	21,6	0,55 ± 0,11		2,20 ± 0,89	2,26 ± 0,51		3,06 ± 0,37	4,16 ± 0,69		4,12 ± 0,97
20:3n-6	21,9	1,65 ± 0,30		1,43 ± 0,11	1,45 ± 0,45		1,61 ± 0,16	0,94 ± 0,11		0,99 ± 0,46
20:4n-6	22,4	15,51 ± 4,07		18,36 ± 1,88	11,12 ± 2,73		12,32 ± 1,53	6,47 ± 3,44		8,62 ± 1,64
22:4	24,4	0,55 ± 0,11		0,50 ± 0,10	0,27 ± 0,06		0,26 ± 0,11	0,07 ± 0,02		0,15 ± 0,05
22:5	24,9	1,90 ± 0,36		1,97 ± 0,34	1,29 ± 0,27		1,39 ± 0,44	0,70 ± 0,26		0,92 ± 0,14
22:6n-3	26,0	2,25 ± 0,42		2,32 ± 0,34	2,18 ± 0,36		3,46 ± 0,97	2,22 ± 0,61		3,23 ± 0,74
Trien/Tetraen-Quotient 20:3n-9/20:4n-6		0,035		0,12	0,20		0,25	0,64		0,48

Störungen in der Vorphase der Gerinnung

# Platelin Plus Activator

aktivierte PTT



# TGTR

Thromboplastin-Bildungstest

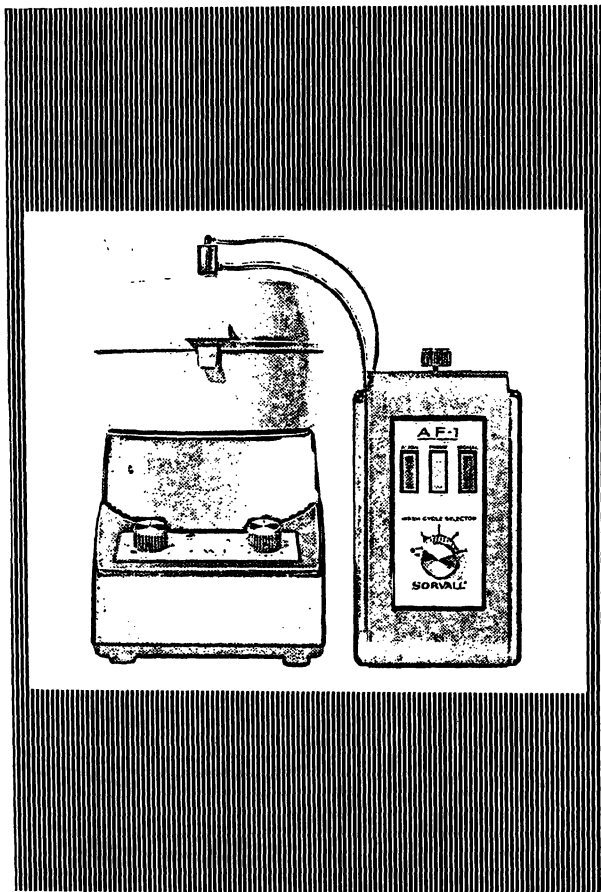
**LABORDIAGNOSTICA**  
**GÖDECKE**

204/0

Vertrieb für Österreich: Pharmazeutische Fabrik  
MONTAVIT GmbH  
Absam  
A-6060 Solbad Hall (Tirol)

Vertrieb für die Schweiz: Cosmopharm AG  
CH-8040 Zürich  
Zimmerlistraße 6

**Sie erfahren viel  
über das automatische  
SORVALL  
Zellwasch-System,  
auch über  
Coombs-Tests  
und andere serolog.  
Untersuchungen**



Unsere interessante  
Druckschrift CW-70810  
informiert Sie ausführlich.



WISSENSCHAFTLICHE APPARATE

**HORMUTH-VETTER**

6908 Wiesloch/Bd., Postfach 1348, Tel. 06222/21 47  
6900 Heidelberg 1, Postfach 750, Tel. 06221/20045

**THURGAUISCHES KANTONSSPITAL  
MÜNSTERLINGEN**

Im Zusammenhang mit unserem Spitalneubau soll die  
Stelle eines

**Leiters  
des zentralen Laboratoriums**

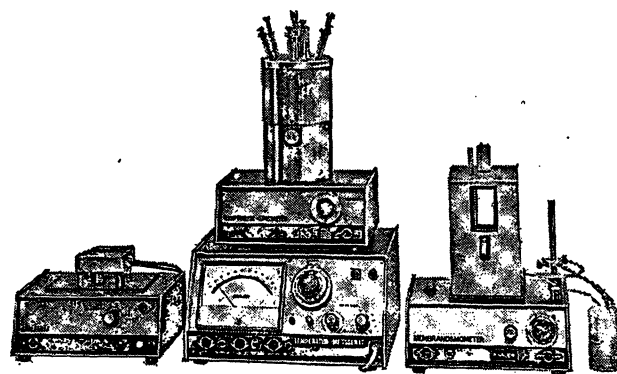
geschaffen werden. — Wir möchten, daß unser zukünftiger  
Leiter schon während der Einrichtungsphase der  
Laboratorien mitberaten kann und sind daher sehr  
interessiert, schon heute mit einem geeigneten Anwärter  
eine entsprechende Vereinbarung zu treffen.

Interessenten mit medizinischer, chemischer oder phar-  
mazeutischer Ausbildung bitten wir, mit unserer ärzt-  
lichen Direktion Kontakt aufzunehmen.

Thurgauisches Kantonsspital  
CH 8596 Münsterlingen (Schweiz)

**KNAUER**

Komplettes System zur  
**Molekulargewichtsbestimmung**  
und Bestimmung der Osmolalität biologischer Lösungen



bestehend aus:

- 1 elektronischen Universal-Temperatur-Meßgerät Auflösungs-  
vermögen 1/10 000° C DM 3 080,—
- 1 Dampfdruck-Osmometer-Zusatz für Molekulargewichte  
zwischen 50 und 25 000, neues Modell DM 3 100,—
- 1 Thermoelektrischen Kühlgerät zur Halbmikro-Kryoskopie DM 940,—
- 1 Elektronischen Membran-Osmometer-Zusatz für Mole-  
kulargewichte zwischen 10 000 und 1 000 000, Meßbereiche  
2,5/5/10/20/40 cm Lösungsmittelsäule DM 4 510,—

Alle Preise verstehen sich zuzüglich Mehrwertsteuer.

KG Dr. Herbert KNAUER · 1 Berlin 37 (West) · Holstweg 18  
Tel. (0311) 8487 05

Wir stellen aus: Chemie-70, 10.—24. 9. 1970 Moskau, Areal Glahé  
International, Pavillon 20/21, Stand 15

Tab. 5  
P-Werte der Differenzen in den Fettsäuremustern  
(P-Werte  $\geq 0,05$  wurden weggelassen)

Vergleich der Gruppen Nr. % Linolsäure der Diät	mittelkettige Triglyceride verschieden Linolsäurezufuhr gleich			mittelkettige Triglyceride geradzahlig Linolsäurezufuhr verschieden			mittelkettige Triglyceride ungeradzahlig Linolsäurezufuhr verschieden		
	I—II	III—IV	V—VI	I—III	I—V	III—V	II—IV	II—VI	IV—VI
	1,0—1,0	0,2—0,2	0,0—0,0	1,0—0,2	1,0—0,0	0,2—0,0	1,0—0,2	1,0—0,0	0,2—0,0
Fettsäure									
C14:0						0,0005			0,0025
16:0	0,0005	0,0025	0,0005						0,0005
16:1	0,005	0,025	0,005		0,025	0,01			
18:0		0,01	0,025	0,025	0,0005			0,0005	0,0005
18:1		0,025	0,005	0,0005	0,0005	0,0125	0,0025	0,0025	0,01
18:2	0,0005		0,005	0,0005	0,0005	0,05	0,005	0,005	0,0025
18:3	0,025	0,0005	0,005		0,0025	0,05	0,0005	0,0025	0,01
20:3n-9	0,0005	0,0005		0,0005	0,0005	0,0005	0,01	0,0005	0,0025
20:3n-6					0,0005	0,0005	0,0025		0,0005
20:4				0,01	0,0005	0,0025	0,0005	0,0005	0,0005
22:4			0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,01
22:5			0,025	0,0025	0,0005	0,0005	0,005	0,0005	0,0005
22:6		0,005	0,0025		0,0005	0,0005	0,0005	0,0025	0,0005

Tab. 6  
Körpergewichte ( $\bar{x} \pm s$ ) in g in der 9. und 12. Lebenswoche mit zugehörigen P-Werten der Körpergewichtsdifferenzen zwischen den mit gerad- und ungeradzahligem mittelkettigen Triglycerid ernährten Gruppen

Nr. der Gruppe Art des mittelkettigen Triglycerids % Linolsäure in der Diät Anzahl der Ratten pro Gruppe		I geradzahlig	II ungeradzahlig	III geradzahlig	IV ungeradzahlig	V geradzahlig	VI ungeradzahlig
		1,0		0,2		0,0	
		9	9	10	10	10	10
9. Lebenswoche	$\bar{x} \pm s$	204,0 $\pm$ 12,2	197,7 $\pm$ 11,6	211,9 $\pm$ 8,9	211,9 $\pm$ 11,9	197,1 $\pm$ 11,0	212,0 $\pm$ 9,3
	P <		0,15		0,45		0,0005
12. Lebenswoche	$\bar{x} \pm s$	295,7 $\pm$ 16,6	256,1 $\pm$ 16,2	283,5 $\pm$ 10,6	282,7 $\pm$ 19,9	267,2 $\pm$ 18,0	278,6 $\pm$ 12,2
	P <		0,001		0,48		0,1

zum einen zwischen Gruppen mit unterschiedlichem mittelkettigen Triglycerid-Bestandteil bei gleichem Linolsäureanteil in der Diät auf, zum anderen zwischen Gruppen mit gleichem mittelkettigen Triglycerid-Bestandteil und unterschiedlichen Linolsäureanteilen in der Diät. Die Körpergewichtsanstiege (Wachstum) der Gruppen (Tab. 6) wiesen zwei signifikante Unterschiede auf: in der 12. Lebenswoche lagen die Gewichte der mit geradzahligem mittelkettigem Triglycerid und 1% Linolsäure ernährten Tiere signifikant ( $P < 0,001$ ) höher als die mit ungeradzahligem mittelkettigem Triglycerid und 1% Linolsäure aufgezogenen Tiere. Bei den ohne Linolsäure aufgezogenen Tieren kam ein Unterschied in der 9. Lebenswoche in umgekehrter Richtung heraus ( $P < 0,0005$ ), der in der 12. Lebenswoche nicht mehr vorhanden war. Weitere Daten über Wachstumsverhalten und andere biologische Parameter sollen in anderem Zusammenhang publiziert werden (BERNÁSEK).

### Diskussion

Bei Diätversuchen an Ratten ist die Fütterungstechnik von besonderer Bedeutung. Im Zusammenhang mit der Untersuchung des Stoffwechsels der essentiellen Fettsäuren wurde von mehreren Untersuchern eine fettfreie Basisdiät ad libitum verabreicht und die definierte Dosis an essentiellen Fettsäuren täglich per Sonde oral gegeben z. T. länger als 100 Tage lang (13, 14, 15). Ein solches Fütterungsverfahren stellt sicher, daß die beabsichtigte Dosis täglich aufgenommen wird. Ein derart aufwendiges Verfahren ist auch gut zu begründen, wenn es sich bei dem mit der Sonde zugeführten Stoff um einen solchen handelt, dessen Wirkung einzig von der

täglich zugeführten Absolutmenge abhängt. Das ist jedoch bei der Linolsäure mit Sicherheit nicht der Fall. Das Fettsäuremuster der Organe resultiert aus dem Muster der den kettenverlängernden und olefinierenden Enzymsystemen angebotenen Fettsäuren, die nach dem Mechanismus der kompetitiven Hemmung in unterschiedlichen Raten kettenverlängert und/oder olefiniert werden (16—19). Für die Wirkung der Linolsäure auf das Fettsäuremuster kommt es also in erster Linie auf die Quotienten der molaren Konzentrationen der Linolsäure und der diversen am Enzym konkurrierenden Fettsäuren wie Ölsäure ( $C_{18:1}$ ), Linolensäure ( $C_{18:3}$ ) und wahrscheinlich noch der Palmitoleinsäure ( $C_{16:1}$ ) an. Die nicht essentiellen Fettsäuren, vor allem Ölsäure und Palmitoleinsäure, werden teilweise oder in unserem Experiment schließlich sogar vollständig aus mittelkettigen Fettsäuren, Kohlenhydrat und Protein synthetisiert. Um die genannten Quotienten durch ein Diätregime über längere Zeit zu stabilisieren, ist es daher nach unserer Meinung am besten, eine in ihrer quantitativen und qualitativen Zusammensetzung definierte Diät ad libitum zu geben (11; 20—22). Regelmäßige Gewichtskontrollen würden durch Stillstand oder Abnahme des Gewichts Hinweise geben, wenn eine nicht optimale Futteraufnahme beim einzelnen Versuchstier auftreten sollte. Wir beschränkten uns auf die gaschromatographische Analyse der Gesamtfettsäuren der Leber aus zwei Gründen. Zum ersten ist bekannt (11, 21, 24, 25), daß unter Diät einfluß die Organfettsäuremuster sich in den verschiedenen Lipidklassen zwar sehr unterschiedlich stark ausgeprägt, überall jedoch den gleichen Tendenzen folgend ändern, so daß weiter aufgefächerte Analysen in

der Regel nicht adäquat dem Mehraufwand zusätzliche Information erbringen. Zweitens konnten von anderen Autoren (13–15) wiederum im Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der essentiellen Fettsäuren gute Resultate allein aus der gaschromatographischen Analyse der Lebergesamtfettsäuren erzielt werden.

Alle angeführten Überlegungen unterstreichen überdies die Notwendigkeit, eine gewisse Größe der Versuchstiergruppen und der Anzahl gleicher Analysen nicht zu unterschreiten, damit die Stichhaltigkeit eventuell zu beobachtender Unterschiede mit statistischen Methoden geprüft werden kann.

Bei der Resorption aus dem Darmlumen verhält sich offenbar ungeradzahliges mittelkettiges Triglycerid nicht anders als geradzahliges. Die bisher zu der Frage vorliegenden Arbeiten (26; 27) lassen jedenfalls keine Unterschiede erkennen. Im Gegensatz zu langkettigen Fettsäuren, die in der Darmepithelzelle ganz überwiegend zu Triglyceriden resynthetisiert und mit der Lymphe abtransportiert werden, gelangen die mittelkettigen Fettsäuren zu über 95% als freie Fettsäuren ins Pfortaderblut und dann unmittelbar in die Leber.

Seit fast 60 Jahren sind Unterschiede im Stoffwechselverhalten von gerad- und ungeradzahligem kurzkettigen Fettsäuren bekannt. Bereits 1913 zeigte RINGER (29) am diabetischen Hund, daß Propionsäuregaben die Glucoseausscheidung steigern. Im Gegensatz zu den ketogen wirkenden geradzahligem Fettsäuren verhalten sich die ungeradzahligem Fettsäuren äquimolekular mit Propionsäure als Glycogenbildner (30). Weitere Aufschlüsse brachten Markierungsversuche (31). Nach Verabfolgung eines Gemisches aus Carboxyl- $^{13}\text{C}$ - und  $\gamma$ - $^{14}\text{C}$ - $n$ -Valerianat an Ratten war die Markierung des Glucosemoleküls im Leberglycogen mit  $^{14}\text{C}$  identisch mit der in einem Parallelversuch, in dem entsprechend markierte Propionsäure gegeben wurde. Die gleichzeitig aufgetretene  $^{13}\text{C}$ -Markierung entsprach der, die die Autoren in einem weiteren Parallelversuch mit markiertem Acetat erhielten. In einer erst kürzlich erschienenen Untersuchung (32) zeigten Ratten nach 4–6 Wochen unter einer Diät, die 27% der Kalorien als Triundecanin (Fettsäure  $\text{C}_{11:0}$ ) enthielt, während einer daran anschließenden 2 bis 6tägigen Fastenperiode höhere Glycogenbestände in Leber und Muskulatur als Kontrollen.

Diese Ergebnisse belegen einwandfrei, daß die ungeradzahligem Fettsäuren zunächst ebenfalls unter Bildung von Acetatresten abgebaut werden und daß das schließlich anfallende Propionyl-CoA glycogenetisch wirkt. Es wird über u. a. Succinat in den Tricarbonsäurezyklus eingeführt (33a; b). Man kann also davon ausgehen, daß bei Zufuhr ungeradzahligem mittelkettigen Fettsäuren im Vergleich zur gleichen Menge geradzahligem mittelkettigen Fettsäuren der Pool an Acetyl-CoA der zur Kettenverlängerung, d. h. Bildung langkettiger Fettsäuren verfügbar ist, um 20 bis 30% kleiner sein wird. Gleichzeitig aber werden höhere Glycogenbestände vorhanden sein und für die Energiegewinnung anstelle von Fettsäuren verfügbar sein. Welche Auswirkung als

Folge der Gabe ungeradzahligem im Vergleich zur Gabe geradzahligem Fettsäuren am Fettsäuremuster der Leber auftritt, wurde unseres Wissens bisher noch nicht geprüft.

Nach unseren früheren Untersuchungen (25) war zu erwarten, daß bei mittelkettiger Triglycerid-Fütterung die Auswirkungen auf das Fettsäuremuster der Organe je nach dem Grad der Linolsäureversorgung unterschiedlich sein würden. Daher prüften wir die durch die Ungeradzahligkeit des mittelkettigen Triglycerids hervorgerufenen Unterschiede im Fettsäuremuster der Leber bei drei verschiedenen Versorgungszuständen mit Linolsäure.

Aus den Ergebnissen der Versuche lassen sich die Effekte der variierten zwei Faktoren teilweise getrennt analysieren. Der eine Faktor ist durch den Unterschied der mittelkettigen Triglycerid-Präparate gegeben. Der zweite Faktor wird wirksam in den unterschiedlichen Gaben an Linolsäure. Unterschiede der Linolsäureversorgung bewirken zahlreichere signifikante Differenzen der Leberfettsäuren als die Unterschiede des mittelkettigen Triglycerids (Tab. 5). Stellt man die Daten der Tabelle 4 graphisch dar, so sind zwei Reaktionstypen auf die Linolsäureversorgung durch die Diät bei den einzelnen Fettsäuren der Leber zu unterscheiden. Bei  $\text{C}_{14:0}$ ,  $\text{C}_{15:0}$ ,  $\text{C}_{16:0}$ ,  $\text{C}_{16:1}$ ,  $\text{C}_{18:1}$ ,  $\text{C}_{18:3}$  und  $\text{C}_{20:3n-9}$  beobachtet man im Linolsäuremangel höhere Werte, niedrigere Werte dagegen bei  $\text{C}_{18:0}$ ,  $\text{C}_{18:2}$ ,  $\text{C}_{20:3n-6}$ ,  $\text{C}_{20:4}$ ,  $\text{C}_{22:4}$  und  $\text{C}_{22:5}$ . (Zusf. Lit. (19)). Die Unterschiede in der Art des zugeführten mittelkettigen Triglycerids bewirken demgegenüber signifikante quantitative Differenzen nur im Ausmaß der Reaktion auf Linolsäuremangel. Bei  $\text{C}_{18:2}$  und  $\text{C}_{20:3n-9}$  sind diese Unterschiede sehr ausgeprägt. Einzig im Falle von  $\text{C}_{15:0}$  kehrt sich der Reaktionstyp um. Mit den erwähnten Stoffwechseldifferenzen zwischen gerad- und ungeradzahligem mittelkettigen Fettsäuren lassen sich die Befunde nur zum Teil erklären. Wenn man annimmt, daß das ungeradzahligem mittelkettige Triglycerid weniger Acetyl-CoA als das geradzahligem zur Kettenverlängerung zur Verfügung stellt, dann dürften  $\text{C}_{16:0}$  und  $\text{C}_{16:1}$  sowie im Linolsäuremangel auch  $\text{C}_{18:1}$  davon besonders stark betroffen sein, denn sie zeigen unter ungeradzahligem mittelkettigen Triglycerid überwiegend signifikant niedrigere Werte. Auch  $\text{C}_{18:2}$  liegt unter ungeradzahligem mittelkettigen Triglycerid bei ausreichender Linolsäureversorgung signifikant niedriger im Gegensatz zur  $\text{C}_{20:4}$ , die signifikant höher liegt, obwohl sie aus  $\text{C}_{18:2}$  entsteht. Unterschiede der letzteren beiden essentiellen Fettsäuren sind im Linolsäuremangel aber nicht mehr signifikant. Die ungeradzahligem Fettsäure  $\text{C}_{15:0}$  ist unter ungeradzahligem mittelkettigen Triglycerid besonders begünstigt, da sie durch Kettenverlängerung aus  $\text{C}_9:0$  entstehen dürfte, die sonst kaum zur Verfügung steht. Daß sie im Linolsäuremangel stark ansteigt, spricht dafür, daß dann verstärkt Kettenverlängerung aus mittelkettigen Fettsäuren stattfindet.

Die Einflüsse des ungeradzahligem mittelkettigen Triglycerids auf das Wachstum sind in unserer Serie un-

einheitlich je nach Alter und Linolsäureversorgung. Weder aus den Unterschieden der Fettsäuremuster noch aus dem Wachstumsverhalten ergeben sich also Hinweise darauf, daß ungeradzahlige mittelkettige Fettsäuren weniger gut zur Ernährung geeignet sind als geradzahlige. Insbesondere liegen im Linolsäuremangel die Anteile an Linol- und Arachidonsäure nicht niedriger, die Werte für die Ölsäure nicht höher. Der Trien-Tetraen-Quotient (34) als Maßstab der Linolsäureversorgung liegt gerade bei fehlender Linolsäureversor-

gung unter ungeradzahligem mittelkettigen Triglycerid günstiger als unter geradzahligem mittelkettigem Triglycerid (Tab. 4). Es ist also auch im Hinblick auf die essentiellen Fettsäuren keinesfalls ein nachteiliger Unterschied festzustellen.

Für anregende Gespräche und freundliche Unterstützung haben wir den Herren Prof. Dr. J. KÜHNAU, Prof. Dr. K. D. VOIGT, Prof. Dr. G. BILLEK und Dipl. Chem. H. E. ROST sowie Frau Prof. Dr. H. DEBUCH zu danken. Frä. S. KULOW und Frä. D. HORNING danken wir für zuverlässige technische Assistenz.

### Literatur

1. HASHIM, S. A., J. Amer. Diet. Ass. 51, 221 (1967). — 2. SICKINGER, K., Dtsch. med. Wschr. 93, 1600 (1968). — 3. CREUTZFELDT, W. und K. SICKINGER, Aktuelle Gastroenterologie, 24. Tagung, 141 (1968). — 4. FOLCH, J., M. LEES und G. H. SLOANE-STANLEY, J. biol. Chemistry 226, 497 (1957). — 5. GRIMMER, G., A. GLASER, H. OERTEL, K. D. VOIGT und M. APOSTOLAKIS, Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 333, 232 (1963). — 6. ZÖLLNER, N. und D. EBERHAGEN (Hsg.), Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1965). — 7. KAISER, R., Chromatographie in der Gasphase, Bd. IV, S. 121 u. 122, Bibliograph. Institut Mannheim (1965). — 8. WOODFORD, F. P. und C. M. van GENT, J. Lipid Res. 1, 188 (1960). — 9. MRWA, T. K., K. L. MIKOLAJCZAK, F. R. EARLE und I. A. WOLF, Analytic. Chem. 32, 1739 (1960). — 10. HOFSTETTER, H. H., N. SEN und R. T. HOLMAN, J. Amer. Oil Chemists' Soc. 42, 537 (1965). — 11. WALKER, B. L., J. Nutrit. 92, 23 (1967). — 12. Documenta GEIGY, Wiss. Tabellen 6. Aufl. — 13. MOHRHAUER, H. und R. T. HOLMAN, J. Lipid Res. 4, 151 (1963). — 14. SCHLENK, H. und D. M. SAND, Biochim. biophysica Acta (Amsterdam) 144, 305 (1967). — 15. SPRECHER, H., Lipids 3, 14 (1968). — 16. DHOPESHWARKAR, G. A. und J. F. MEAD, J. Amer. Oil Chemist's Soc. 38, 297 (1961). — 17. HOLMAN, R. T. und H. MOHRHAUER, Acta Chem. scand. 17, 84 (1963). — 18. HOLMAN, R. T., Fed. Proc. 23, 1062 (1964). — 19. MEAD, J. F., in R. T. HOLMAN (ED.): Progress in the chemistry of fats and other lipids, Vol. 9, part 2, Pergamon Press Oxford-New York (1968). — 20. STEARNS, E. M. Jr., J. A. RYSAVY und O. S. PRIVETT, J. Nutrit. 485 (1967). — 21. WALKER, B. L., J. Nutrit. 94, 469 (1968). — 22. VAN GOLDE, L. M. G., W. A. PIETERSON und L. L. M. VAN DEENEN, Biochim. biophysica Acta (Amsterdam), 152, 84 (1968). — 23. CENTURY, B., L. A. WITTING, C. C. HARVEY und M. K. HORWITT, Amer. J. Clin. Nutrit. 13, 362 (1962). — 24. CARROLL, K. K., J. Amer. Oil Chemist's Soc. 42, 516 (1965). — 25. SENG, P. und J. BERNÁSEK, Medizin und Ernährung 9, 149 (1968). — 26. HASHIM, S. A., K. KRELL, P. MAO und T. B. VAN ITALLIE, Nature (London) 207, 527 (1965). — 27. LEE, D. S., S. A. HASHIM und T. B. VAN ITALLIE, Amer. J. Physiol. 214, 294 (1968). — 28. HYUN, S. A., V. VAHOUNY und C. A. TREADWELL, Biochim. biophysica Acta (Amsterdam) 137, 296 (1967). — 29. RINGER, A. J., J. biol. Chemistry 14, 43 (1913). — 30. DEUEL, H. J. Jr., J. S. BUTTS, L. F. HALLMAN und C. H. CUTLER, J. biol. Chemistry 112, 15 (1935—36). — 31. SIEGEL, J. und V. LORBER, J. biol. Chemistry 189, 571 (1951). — 32. VAN ITALLIE, T. B. und A. K. KHACHADURIAN, Science Washington 165, 811 (1969). — 33a. MAZUMDER, R., T. SASAKAWA und S. OCHOA, J. biol. Chemistry 238, 50 (1963). — 33b. CANNATA, J. J. B., A. FOCESI Jr., R. MAZUMDER, R. C. WARNER und S. OCHOA, J. biol. Chemistry 240, 3249 (1965). — 34. HOLMAN, R. T., J. Nutrit. 70, 405 (1960).

Dr. P. N. Seng  
5 Köln 41  
Joseph-Stelzmann-Str. 52